

Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible?

René A Bourlon Cuéllar,* Mariana López Nuche**

RESUMEN

La aterosclerosis se relaciona con 75% de las muertes por enfermedad cardiovascular. La ausencia de modificaciones posibles de los factores de riesgo conduce a la evolución y agravamiento de la enfermedad. La patogénesis se inicia con la acumulación de grasas ricas en colesterol y respuesta inflamatoria crónica en sitios susceptibles de las paredes de los vasos sanguíneos. De la historia natural de la aterogénesis depende que haya o no regresión espontánea de las lesiones en las etapas tempranas; la placa puede permanecer estable y cursar asintomática. Los estudios por imagen son una herramienta útil para la detección temprana de la aterosclerosis en pacientes de alto riesgo y para la evaluación en quienes han sufrido algún evento clínico cardiovascular que puedan verse beneficiados con la modificación o inicio de una terapia de prevención secundaria.

Palabras clave: aterosclerosis, lesión endotelial, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo.

ABSTRACT

Atherosclerosis is associated with 75% of deaths from cardiovascular disease. The absence of modifications possible risk factors leading to the development and worsening of the disease. The pathogenesis begins with the accumulation of fats high in cholesterol and chronic inflammatory response in susceptible sites of blood vessel walls. Natural history of atherosclerosis depends on whether or not spontaneous regression of lesions in the early stages, the plate can remain stable and is asymptomatic. Imaging studies are a useful tool for early detection of atherosclerosis in high risk patients for evaluation in those who have suffered a cardiovascular clinical event that can be benefited with the change or initiation of secondary prevention therapy.

Key words: atherosclerosis, endothelial dysfunction, cardiovascular disease risk factors.

La aterosclerosis está relacionada hasta en un 75% con las muertes por enfermedad cardiovascular. El estudio de la aterosclerosis se ha enfocado en el estado inflamatorio crónico responsable de causar lesión endotelial. Estos cambios inician en etapas tan tempranas de la vida como la infancia, donde aún no hay enfermedad clínica, pero sí cambios histopatológicos. Se han identifi-

cado factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, entre otros, que favorecen el desarrollo de aterosclerosis y lesión endotelial a lo largo de la vida, culminando en lesiones irreversibles, susceptibles de condicionar el espectro clínico que abarca la enfermedad vascular periférica, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular cerebral.^{1,2,3}

DEFINICIÓN

La aterosclerosis abarca un amplio espectro de eventos pro-inflamatorios y pro-trombóticos que afectan al endotelio, cuyo desarrollo ocurre a lo largo de 40 ó 50 años, iniciando en etapas tan tempranas como la infancia y adolescencia. La disfunción mitocondrial, y el propio genoma que es susceptible de dañarse y alterar genes responsables de reparar el ácido desoxirribonucleico (ADN), contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y disfunción vascular.^{1,4}

La patogénesis se inicia con la acumulación de grasas ricas en colesterol y respuesta inflamatoria crónica en sitios susceptibles de las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual

* Médico internista. Servicio de Medicina Interna, profesor adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital Ángeles Pedregal.

** Médico Internista. Servicio de Medicina Interna, adscrito a la Clínica de Diagnóstico. Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia: Dr. René A Bourlon Cuéllar. 4º piso-consultorio 476, Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx
Recibido: 2 de julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuéllar RA, López-Nuche M. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible? Med Int Mex 2010;26(6):590-596.

se ha observado en forma común en modelos a nivel de arterias coronarias, carótidas y aorta. Estos fenómenos se reflejan en cambios histológicos y formación de diferentes tipos de lesiones. La denominada **placa** es un tipo de lesión causada por el depósito de grasas en el interior de la pared vascular; se sabe que el desarrollo histológico puede variar entre una y otra placa, entre placas adyacentes, dependiendo los vasos sanguíneos involucrados, y entre los individuos. La incidencia real de este proceso no es del todo conocida debido a que en las etapas iniciales de su formación se carece de manifestaciones clínicas; sin embargo, la incidencia es mayor en edades avanzadas, y es más frecuente en hombres, aunque las mujeres aumentan y alcanzan la incidencia de los hombres cinco años después de la menopausia. Las lesiones se inician en el interior de la íntima, aunque puede afectarse toda la pared en etapas tardías, abarca incluso la media y adventicia.¹ La aterosclerosis se aloja principalmente en vasos de calibre mediano y grande, además es considerada una enfermedad arterial proximal, aunque los vasos pequeños a nivel distal pueden verse afectados por lesiones ateroembólicas. Las placas de aterosclerosis comúnmente se localizan en sitios de bifurcación, o bien en aquellos lugares en que pueden ocurrir cambios súbitos de velocidad y dirección del flujo sanguíneo.⁵ Figura 1

ATEROGÉNESIS

Etapas tempranas

De acuerdo con la historia natural de la aterosclerosis, se sabe que puede existir regresión espontánea de las lesiones en las etapas tempranas, o bien la placa puede permanecer estable y cursar asintomática; sin embargo, una vez que se alcanzan etapas intermedias y avanzadas la progresión suele ser continua. La aterosclerosis se inicia en la infancia y adolescencia, y continúa en forma silenciosa a lo largo de los años hasta que la placa formada excede la capacidad de la arteria para remodelarse, y el lumen de las arterias empieza a disminuir.^{1,6}

Se acepta que la primera lesión visible de la aterosclerosis es la denominada estría grasa. Su desarrollo empieza con los procesos de iniciación y reclutamiento. La etapa denominada iniciación se refiere al proceso de aterosclerosis que empieza con una dieta rica en colesterol, grasas saturadas y pequeñas partículas de lipoproteína (Lp) que se acumulan en la íntima. Los proteoglicanos en la íntima captan estas lipoproteínas (Lps) y las mantienen retenidas, teniendo particular susceptibilidad a procesos oxidativos y otros cambios químicos, que son considerados cambios tempranos en la aterosclerosis. Existen teorías que señalan que la monocapa del endotelio tiene mayor predilección

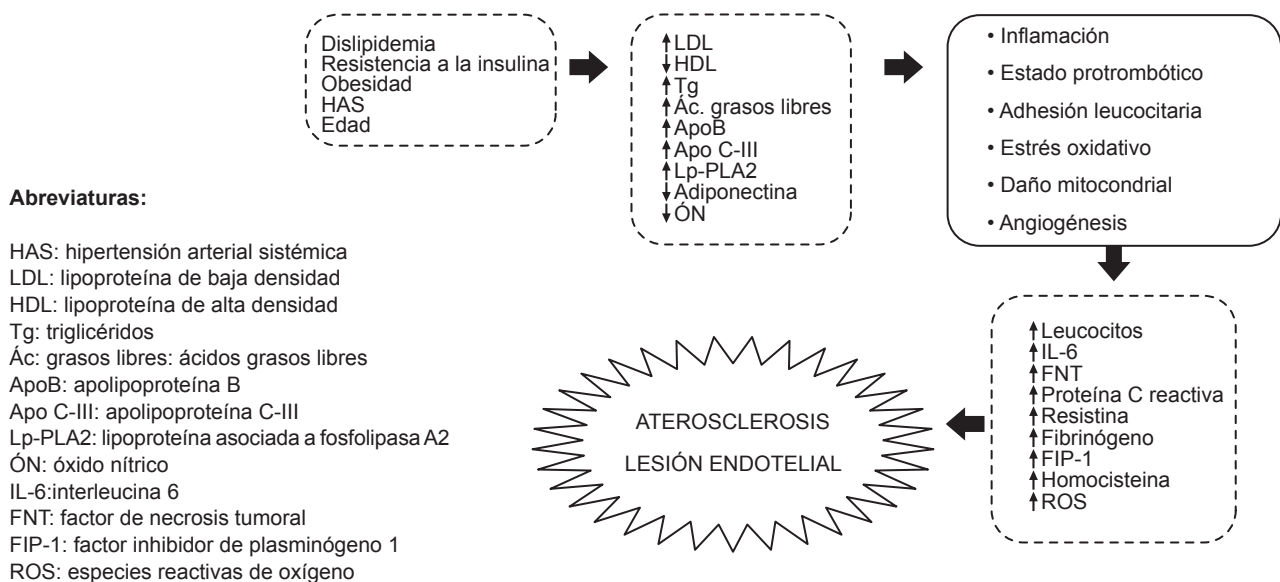


Figura 1. Patogénesis de la aterosclerosis y lesión endotelial.

por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los procesos incluidos en el estrés oxidativo incluyen NADH/NADPH oxidasas expresadas en las células vasculares, lipooxigenasas expresadas por leucocitos infiltrantes y otras mieloperoxidasas.⁶

El llamado **reclutamiento leucocitario** es otro proceso temprano de la aterogénesis en que al elevarse los niveles de colesterol, el endotelio se vuelve susceptible a interacciones adhesivas con los leucocitos, e inicia la acumulación de lípidos y de **células espumosas**, las cuales están formadas por monocitos macrófagos que contienen inclusiones de lípidos ricos en ésteres de colesterol. Los macrófagos están presentes en los tejidos aún en condiciones no inflamatorias, estos fenotípicamente son diferentes a los macrófagos activados por la vía clásica, como los macrófagos M1, y los activados por la vía alterna, los macrófagos M2. Ambos tipos de macrófagos están presentes en las placas ateromatosas.^{4,6}

Además de los monocitos, los linfocitos T también se adhieren en la superficie del endotelio mediante la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), y las selectinas. Una vez que los leucocitos se han adherido al endotelio, reciben señales para penetrar hacia las células endoteliales y entrar a la pared arterial, a través del proceso denominado **migración directa de leucocitos**, la cual ocurre mediante la acción de moléculas de proteínas conocidas como citocinas o quimosinas. Éstas tienen la función de promover la migración directa o quimiotaxis de los monocitos, de tal manera que los sujetos con lesiones por aterosclerosis expresan niveles elevados de citocinas. Las células del músculo liso de la íntima también secretan hacia la matriz extracelular proteoglicanos, colágena y fibras elásticas.^{1,6}

Etapa avanzada

La aterosclerosis continúa su curso mediante la acumulación de células espumosas y otras células inflamatorias activadas, así como de los proteoglicanos extracelulares secretados por el músculo liso. Otros factores que promueven la muerte de los macrófagos y de las células del músculo liso, así como la propia acumulación de lípido extracelular, promueven más inflamación. La acumulación de tejido fibroso puede formar una capa sobre el núcleo necrótico rico en lípidos, justo debajo del endotelio, cambios que ya pueden observarse desde los 15 hasta los 30 años de edad

y continúa a lo largo de la vida. Al alcanzarse una edad promedio de 55 años de edad la placa se ha desarrollado hasta formar una **capa delgada de fibroateroma**, lesión susceptible de romperse y causar trombosis. Esta capa está formada de macrófagos, linfocitos y un centro necrótico rico en lípidos, y rara vez se observan células de músculo liso. Este infiltrado alcanza a la media y adventicia, causando un fenómeno de **remodelación** para manejar el flujo sanguíneo. Esta etapa de remodelación se detiene una vez que la placa alcanza 40% del área de la arteria, causando a la larga diversos grados de estenosis. Otro proceso adaptativo se inicia con la formación de **vaso vasorum** de paredes delgadas que invade a la íntima desde la media, y debido a la fragilidad de los vasos del endotelio se pueden producir hemorragias intramurales que promueven incremento del tejido fibroso. De tal forma que las placas fibrosas aparecen en el mismo sitio anatómico en que se inició la estría grasa, o dicho de otro modo, a partir de la estría grasa se forman las placas fibrosas.

La ruptura de la capa delgada de fibroateroma puede cursar clínicamente silente, en tanto que la reparación ocurre mediante formación de matrices de tejido fibroso y colágena, pero puede continuar siendo susceptible de romperse con la subsecuente trombosis. El depósito de calcio está presente en estos pasos, inicialmente como pequeñas agregaciones, pero pueden formarse incluso nódulos que quedan expuestos al momento de romperse la placa. Estos cambios cíclicos de ruptura, trombosis y reparación pueden ocurrir hasta cuatro veces en un mismo sitio del vaso, resultando en múltiples placas de tejido reparado (Figura 2). Finalmente, la baja perfusión resultante en los órganos blanco condicionará los síntomas clínicos.

FACTORES DE RIESGO

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico y la disfunción endotelial han demostrado ser buenos predictores para determinar el riesgo cardiovascular.⁷ A lo largo del tiempo diferentes organizaciones y comités de salud han propuesto criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, la mayoría de ellos coincidiendo en: obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica e intolerancia a la glucosa. Estos criterios se ven modificados de acuerdo al grupo étnico, lo cual impacta en el estilo de vida, hábitos dietéticos, obesidad, actividad

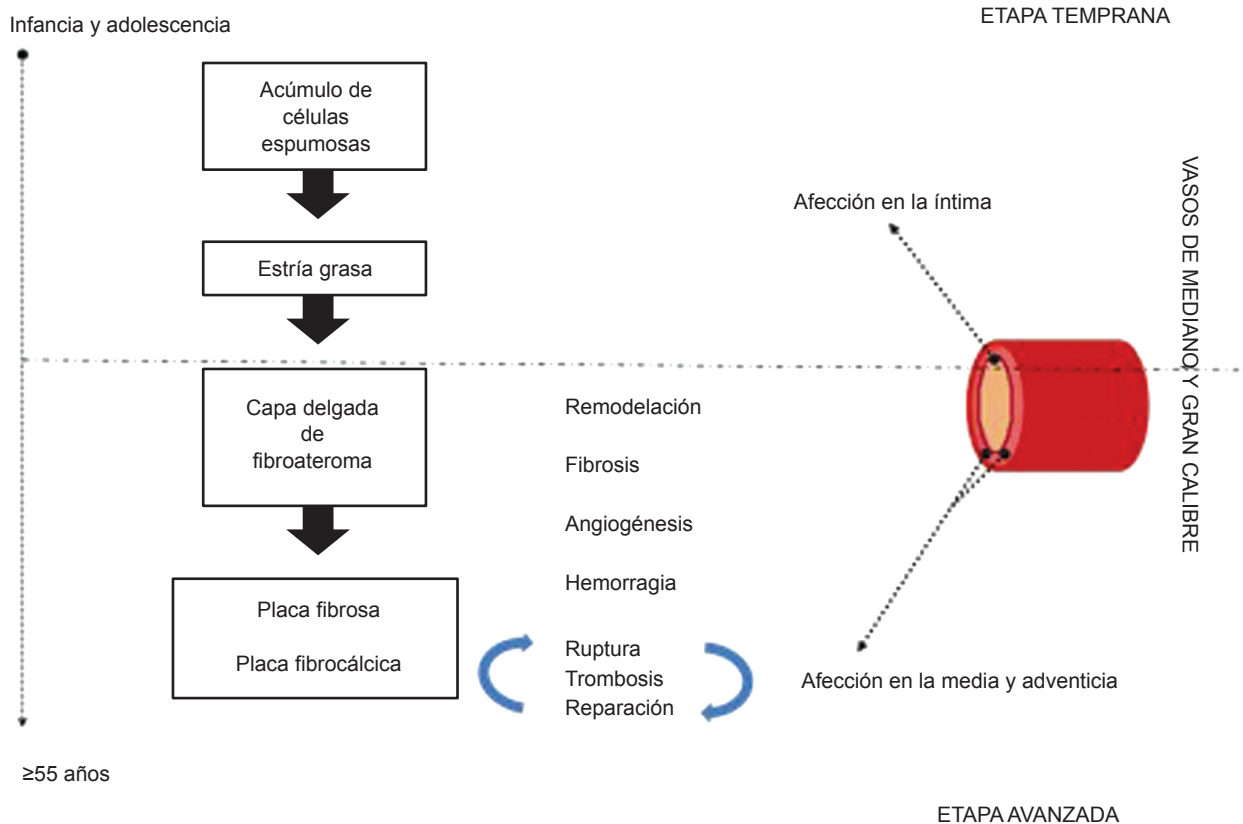


Figura 2. Aterogénesis

física, entre otros; sin embargo, las metas terapéuticas son comunes: reducir alteraciones metabólicas, inflamatorias y vasculares. Diversos estudios han demostrado que en quienes se presenta el síndrome metabólico se incrementa casi al doble la posibilidad de fallecer por enfermedad cardiovascular, y la posibilidad de infarto al miocardio o evento vascular cerebral se incrementa tres veces con respecto al resto de la población.^{8,9,10} El concepto de síndrome metabólico no sólo incluye los criterios señalados por The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, sino que el espectro es más amplio y abarca estados pro-inflamatorios y pro-trombóticos, que derivan de la actividad secretora del tejido adiposo o adipocitos, ya que éstos elevan citocinas y otros marcadores inflamatorios.¹¹

En este síndrome los cambios observados en las Lps son principalmente por incremento de ácidos grasos libres, de apolipoproteína B (ApoB), apolipoproteína C-III (Apo C-III), y disminución de apolipoproteína A-1 (apoA-1). El estado pro-trombótico se refleja en los niveles elevados

de fibrinógeno, factor inhibidor de plasminógeno 1 (FIP-1) y en la viscosidad. El daño vascular, por ejemplo, se manifiesta por microalbuminuria, hiperuricemia y homocisteinemia, entre otros. A nivel inflamatorio se encuentra elevación en los leucocitos, interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (FNT), resistina, proteína C reactiva y en la baja de adiponectina.¹² Algunos marcadores inflamatorios elevados, como es el caso de la proteína C reactiva de alta sensibilidad han mostrado tener relación directa con la severidad del evento vascular cerebral; sin embargo, aún no es considerado un factor de riesgo independiente. El CD40/CD40 ligando (CD40L) es un mediador inmunológico y marcador inflamatorio implicado en diferentes etapas de la aterogénesis; diversos estudios han mostrado que la interrupción en la señalización de CD40 se asocia a estabilización de la placa.¹³

Dislipidemia

El concepto de dislipidemia aterogénica se caracteriza por incremento en los niveles de apoB, que contiene lipopro-

teínas, como los remanentes de VLDL, pequeñas partículas de LDL, y reducción en los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL). La elevación en el colesterol LDL no forma parte de este espectro, puesto que sus partículas están parcialmente depletas de colesterol.

La lipoproteína de densidad intermedia (IDL), los remanentes de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), la lipoproteína a [Lp(a)] y pequeñas partículas de LDL, sin embargo contienen apoB como su principal proteína, y ésta suele estar elevada en la aterosclerosis.¹¹

En el caso de la Lp(a) se sabe que está fuertemente asociada a aterosclerosis y se considera un factor independiente para enfermedad cardiovascular. Los niveles de Lp(a) se encuentran elevados en forma significativa en quienes sufren eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico, pero no se ha visto asociación entre niveles de Lp(a) y riesgo inicial de isquemia cerebral.

La lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (Lp-PLA2) es una serina de lipasa producida por células inflamatorias que se asocia a lipoproteínas circulantes de baja densidad, y es considerada un marcador específico para inflamación vascular. La elevación de esta serina se asocia con incremento en los eventos cardiovasculares, y especialmente en los de tipo vascular isquémico.¹³

Obesidad

El tejido adiposo representa poco más de 10% del peso humano, se trata de un tejido endocrino activo encargado del almacenamiento de energía. La adiponectina es una proteína del plasma y representa del 0.01 al 0.05% del total de proteínas plasmáticas, lo cual es superior a las concentraciones de otras hormonas y citocinas inflamatorias. Los niveles de adiponectina suelen estar reducidos en pacientes obesos, en diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia y estrés oxidativo. La aterosclerosis intracraneana sintomática se relaciona con hipoadiponectinemia, si se compara con otros tipos de enfermedad vascular cerebral como vasculitis, coagulopatías o disección arterial.¹⁴

La adiponectina tiene propiedades antiaterogénicas, así como la capacidad de reducir la resistencia a la insulina. La grasa abdominal se relaciona con disminución en los niveles de adiponectina, y por consiguiente disminuye la protección aterogénica; afecta la acción de la insulina y la utilización de glucosa a través de un incremento en los ácidos grasos libres, que resultan en la acumulación

de triglicéridos (Tgs) en el músculo y el hígado, y por lo tanto disminuyen la actividad de la insulina e incrementan la salida de apoB. Los niveles de adiponectina se relacionan inversamente con el peso corporal, especialmente adiposidad visceral, presión arterial, LDL y Tgs, y son proporcionales a los niveles de HDL. La aterogénesis puede ser el resultado de una regulación alterada de adipocinas, sustancias bioactivas secretadas del tejido adiposo responsables de inflamación sistémica.

El receptor intracelular de peroxisoma proliferador activado gama (PPAR- γ) es el encargado de la regulación de las vías metabólicas y vasculares involucradas en el síndrome metabólico al intervenir en la diferenciación y proliferación de adipocitos; cuando se ésta se activa regula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, lo cual se refleja en la captura de ácidos grasos y su almacenamiento, en la utilización de glucosa, en favorecer la acción de la insulina y en el incremento en la producción de adiponectina; se expresa ampliamente en los adipocitos, y su deficiencia es una causa de lipodistrofia lo cual confirma su papel adipogénico.¹¹

Resistencia a la insulina

El término resistencia a la insulina denota una respuesta inadecuada a la insulina a nivel tisular periférico, como músculo, hígado y adipocito. La progresión de esta respuesta anormal suele ser insidiosa en individuos subclínicos que se han mantenido con niveles séricos de glucosa cercanos a lo normal como resultado de una hipersecreción de insulina. Aquellos individuos que coexisten con resistencia a la insulina y falla en la célula beta del páncreas, cumplen entonces los criterios diagnósticos para diabetes mellitus tipo 2, lo cual representa el espectro final de la resistencia a la insulina. Se sabe que puede coexistir el fenotipo de resistencia a la insulina con anormalidades clínicas y de laboratorio, como obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, y baja de HDL. Actualmente se sabe que la hiperglucemia por sí sola no es la única causante de enfermedad cardiovascular; por ejemplo, en aquellos pacientes con diabetes mellitus 2 sin síndrome metabólico se presenta menos enfermedad cardiovascular, que en aquellos pacientes no diabéticos que tienen síndrome metabólico, de tal manera que se incrementa hasta cuatro veces la mortalidad por enfermedad cardiovascular por el simple hecho de ser portador de síndrome metabólico, lo cual claramente demuestra la

relación entre resistencia a la insulina y aterosclerosis. En tiempos recientes se le ha prestado particular atención a la LDL como factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, la señalización de la insulina, el metabolismo anormal de los lípidos y la aterosclerosis parecen estar mediadas por aberraciones en los triglicéridos, VLDL y niveles bajos de HDL, más que por LDL. Una lipólisis inadecuada culmina en la elevación paradójica en los niveles séricos de triglicéridos y ácidos grasos libres a nivel circulatorio. De tal manera, que la elevación en la ApoB y la lipogénesis alterada a nivel hepático incrementan los lípidos ApoB ricos en triglicéridos, lo cual es distintivo de los pacientes con resistencia a la insulina, siendo entonces, la hipertrigliceridemia el factor más fuerte de los cinco componentes del síndrome metabólico que correlaciona con enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis actúa como una condición inflamatoria con infiltración celular y expresión de citocinas. Las dos vías propuestas para la señalización proaterogénica a nivel de enfermedad vascular en la resistencia a la insulina, incluyen las cascadas del factor nuclear kapa B (NF- κ B) y la c-Jun N-terminal cinasa (JNC). Estas cascadas se activan mediante el estímulo que causa la resistencia a la insulina provocando secreción de mediadores pro-inflamatorios involucrados en la aterogénesis, promoviendo así procesos proliferativos y aterogénicos. Finalmente, ocurre una desregularización en el balance de la energía mitocondrial promoviendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual actúa sobre la integridad del genoma y daña los mecanismos protectores contra la aterogénesis. Los pacientes que cursan con síndrome metabólico o diabetes presentan alteración en el proceso de vasodilatación mediado por óxido nítrico, esto si consideramos que la insulina representa el estímulo mayor para la vasodilatación mediada por óxido nítrico.^{4,15}

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN

El diagnóstico a través de estudios de imagen ha cobrado interés al tener como objetivo la detección temprana de aterosclerosis, aún en quienes cursan la etapa asintomática. En la población geriátrica se tiene la limitante de que suelen coexistir otras enfermedades y condiciones, como: obesidad, insuficiencia renal, enfermedades cardiopulmonares, entre otras, que limitan o dificultan realizar un estudio por imagen.⁵ Si se considera que la aterosclerosis

es un proceso generalizado, se ha intentado demostrar que hay correlación entre enfermedad periférica y coronaria. Los estudios más recientes se enfocan en la evaluación de la arteria humeral, de las arterias coronarias y carótidas. Se demostró, por ejemplo, en el estudio NOMAS (The Northern Manhattan Study), que el síndrome metabólico y la disfunción endotelial son buenos predictores de riesgo cardiovascular; se empleó la medición por ultrasonido de alta resolución del flujo de la arteria humeral mediado por dilatación para evaluar disfunción endotelial. El método consiste en hacer una medición del diámetro del vaso antes y después de producir hiperemia secundaria a un periodo de isquemia provocado, posteriormente se administra nitroglicerina sublingual y se repiten las mediciones. Otros estudios han empleado infusión intra-arterial de acetilcolina a nivel coronario y de arterias periféricas, logrando identificar individuos con riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares.^{7,16}

Otro estudio tomó como muestra a 292 pacientes con una edad promedio de 59.5 años que formaban parte del estudio de *Framingham Heart* quienes aparentemente estaban libres de enfermedad cardiovascular. Se realizaron evaluaciones, como: medición de la carga de la placa a nivel de la aorta abdominal y torácica por resonancia magnética, grado de calcificación de las arterias coronarias y de la aorta torácica mediante tomografía computarizada, y finalmente, determinación del índice íntima-media mediante ultrasonido. Se encontró que la correlación de las mediciones de aterosclerosis es baja entre los diferentes lechos vasculares, y los pacientes catalogados como de alto riesgo resultaron tener pruebas con valores altos para aterosclerosis, cuando se combinaron al menos dos métodos diagnósticos. De tal forma que cuando se combinan estudios diagnósticos resulta más confiable para la estratificación de riesgo.¹⁷

La *aterosclerosis intracraneana* ha sido objeto de estudio por su amplia relación con eventos vasculares isquémicos. El estándar de oro para su estudio es la angiografía cerebral, sin embargo tanto el ultrasonido doppler transcraneal, como la angio-resonancia magnética, han demostrado identificar en forma no invasiva 50 a 99% de estenosis de grandes vasos intracraneales. Esto significa que estos dos estudios permiten en forma confiable excluir lesiones por estenosis intracraneanas, pero un estudio positivo requiere de una prueba confirmatoria como la angiografía cerebral.¹⁸

Recientemente los estudios de imagen funcionales y moleculares no invasivos han cobrado interés, con resultados hasta el momento alentadores, aunque aún se reportan datos no concluyentes que señalan la necesidad de realizar más estudios prospectivos. Se pretende que los estudios por imagen sean una herramienta útil para la detección temprana de la aterosclerosis en pacientes de alto riesgo y para evaluar pacientes con algún evento clínico cardiovascular que puedan beneficiarse con la modificación o inicio de una terapia de prevención secundaria.^{19,20}

REFERENCIAS

1. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(Suppl 1):S3-S14.
2. Lewis S. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med* 2009;122(1A):S38-S50.
3. Dod H, Bhardwaj R, Sajja V, et al. Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2010;105:362-367.
4. Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insuline resistance and atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*.2008;37:603-621.
5. Kalva SP, Mueller PR. Vascular Imaging in the elderly. *Radiol Clin N Am* 2008;46:663-683.
6. <http://www.mdconsult.com/book/player/book>: Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition, Part VI, Chapter 38: The Vascular Biology of Atherosclerosis.
7. Suzuki T, Hirata K, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008;156:405-410.
8. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: Clinical implications. *Am J Card* 2008;102(suppl):5L-9L.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2005; 112:e285-e290.
10. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: Definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:100-108.
11. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insuline resistance. *Clinical Cornerstone* 2006;8(Suppl 1):S21-17.
12. Gans RO. The metabolic syndrome, depression and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. *Med Clin N Am* 2006;90:573-591.
13. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality and risk factors. *Neurol Clin* 2008;26:871-895.
14. Bang OY. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2007; 69(22):1931-1937.
15. Bansilal S, Farkouh M, Fuster V. Role of Insulin Resistance and Hyperglycemia in the Development of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl1):6B-14B.
16. García BD, García RF, García JP, et al. Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: función endotelial. *Rev Cubana Med* 2003;42(1):58-63.
17. Kathiresan S, Larson MG, et al. Assesment by Cardiovascular Magnetic Resonance, electron Bean Computed Tomography and Carotid Ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham Risk Strata. *Am J Cardiol* 2007;99(3):310-314.
18. Feldmann E, Kosinski A, Lynn M, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial. *Neurology* 2007;68:2099-2106.
19. Feinstein SB. Diabetes Mellitus and Noninvasive Imaging of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl):89B-95B.
20. Ibañez B, Badimon, García M. Diagnosis of Atherosclerosis by Imaging. *Am J Med* 2009;122:S15-S25.